

A POPULÁCIÓ BELSŐ STRUKTURÁJA VÁLTOZÁSAINAK HATÁSA EGY KROMOSZÓMA
RENDELLENESSÉG, A DOWN KÓR GYAKORISÁGÁNAK BIOMETRIAI ELEMZÉSÉRE

Pazonyi Ilona, Farzan H. Ruszlán

ELTE TTK Numerikus és Gépi Matematikai Tanszék, ELTE Számítóközpont

Az orvostudomány feladata nemcsak a gyógyítás, hanem a betegségek, rendellenességek megelőzése is. Jelenleg az emberiségre nagyszámú környezeti /fizikai és kémiai mutagének/ ártalom hat, amelyek növelhetik a populáció genetikai terheltségét, vagyis a jelenlegi hatások befolyásolhatják a genetikai anyagot, és megváltoztatva azt, károsíthatják az utódokat. Ezzel kapcsolatban sok szerző véleménye szerint igen fontos a rendellenességek, s köztük a Down kór vagy Syndroma /a továbbiakban DS/ dinamikájának vizsgálata.

A DS ilyen értelemben olyan indikátor rendellenesség szerepét játsza, amely igen alkalmas a környezeti hatások tesztelésére az emberi populációban. Genetikai szempontból igen egzakt, pontosan kóris-mézhető kromoszóma rendellenesség. Emberi populációban a DS alakulását epidemiológiai vizsgálatokkal kutatják, amelyek lehetőleg nagy és reprezentatív mintákban igyekeznek felmérni a vizsgált anomália gyakoriságát, kiváltó okait, változásait időben és térben.

Az utóbbi időben több országból jelezték a DS esetek gyakoriságának változásait, amelyeket különböző populáción belüli folyamatokkal és a környezeti hatások /egyre emelkedő tendenciájú kemizáció/ együttes hatásával hoznak kapcsolatban. A különböző országokban a legkülönbözőbb karakterisztika-változásokat észlelték. [1-4]

Az anyai életkor az egyetlen, régóta ismert kóroki tényező, amelynek előrehaladtával exponenciálisan nő a DS gyakorisága az utódokban. Természetesen logikus, hogy minél előrehaladottabb az anya életkora, annál több törnyezeti hatás érhette, tehát így közvetve az anyai életkor is utal a környezeti hatásokra. Ebből látható, hogy a DS gyakoriságának változásában szerepe van mind a populációban lejátszódó, a korstrukturát befolyásoló folyamatoknak, mind a külső környezeti hatásoknak. A populáció belső folyamatainak a demográfiai jellemzők alakulását értjük: a születésszám változásait, a szülők életkorának alakulását, a korszpecifikus fertilitási index ingadozásait, stb.

Célunk az volt, hogy elkülönítsük a populációban végbemenő folyamatok lehetséges hatását a valódi "külső" környezeti hatásoktól.

Vizsgálati anyagunkat az 1970-79 között DS-val született budapesti lakosú gyermekek /és családjaik/ alkották. Az adatok alapját a Veszületett Fejlődési Rendellenességek Országos Nyilvántartása által regisztrált és citogenetikailag ellenőrzött esetek alkották, amelyeket egyes laboratóriumok és körzeti orvosok kiegészítettek. Kontrollként a Központi Statisztikai Hivatal budapesti 10 éves élveszületett újszületett populációra vonatkozó adatait használtuk fel. Így a DS mintánk esetszáma 320, a populációé 273969 volt.

A 10 vizsgált év észlelt populációs adataiból felépítettünk egy normalizált, u.n. "standard" populációt, amelyben nemcsak a születések száma, hanem - mivel a DS rizikója függ a szülők, és főleg az anya életkorától, az anyák korcsoportonkénti eloszlása és korszpecifikus fertilitási indexe /vagyis az egyes anyai korcsoporton belüli születésszám/ is állandó maradt.

Ezzel kizárható a populáció e rendellenesség létrejöttében egyik legfontosabb belső jellemzőjének hatása, s a DS gyakoriságának alakulása a külső környezet hatásait tükrözi.

A standardizálást a 10 év átlagos adataival végeztük el. A korrekció folyamatát az 1. táblázat mutatja be az 1975-ös év számadatai példáján.

Az anya korcsoportja	a_{ij} b_{ij} 1	a_{ij} b_{ij} 2	a_{ij} 3	b_{ij} 4
20 év alatt $i=1$	2925 3	2423 2.49	2687,3	2,76
20-24 $i=2$	12535 10	10383 8,28	10336,7	8,24
25-29 $i=3$	10871 10	9005 8,28	9058.0	8,33
30-34 $i=4$	5245 7	4345 5.80	3985,9	5,32
35-39 $i=5$	1279 6	1059 4,97	1126,5	5,29
40-44 $i=6$	204 3	169 2.49	192,4	2,83
45 felett $i=7$	15 1	12 0.828	9.825	0,661

1. táblázat. A DS esetek korrekciójának folyamata a standardizált populáció alapján

/az 1-es, 2-es és 4-es oszlopban 1975 adatai példáján $j=6$ /

Hét anyai korcsoportot képeztünk, a legfiatalabbak a 20 éven aluliak, majd ötvenkénti intervallumok következtek, s végül a legidősebb korosztály, a 45 éven felüliek.

Mivel a 10 év alatt a születések évenkénti száma igen ingadozó volt, meghatároztuk az átlagos születésszámot erre az időszakra és ennek alapján korrekciót végeztünk mind az élveszülöttek, mind a Down kórosok esetében. Egyidőben figyelembe vettük a populáció anyai korstrukturáját is az adott évben. Legyen a_{ij} a j-edik évben, i-edik korcsoportu anyától született összes élveszülött gyermek száma, b_{ij} a DS születések száma ugyanebben a csoportban. Akkor az ebben az évben születettek száma:

$$\sigma_j = \sum_{i=1}^7 a_{ij} \quad (1)$$

A 10 év átlagos születésszáma pedig:

$$\bar{\sigma} = \frac{1}{10} \sum_{j=1}^{10} \sigma_j \quad (2)$$

Az egyes években észlelt születésszám-ingadozások kiküszöbölésére megszorozzuk az a_{ij} -ket és a b_{ij} -ket $\frac{\bar{\sigma}}{\sigma_j}$ -vel. A kapott értékeket jelöljük \tilde{a}_{ij} -mel és \tilde{b}_{ij} -mal:

$$\tilde{a}_{ij} = a_{ij} \frac{\bar{\sigma}}{\sigma_j}, \quad \tilde{b}_{ij} = b_{ij} \frac{\bar{\sigma}}{\sigma_j}. \quad (3)$$

Az így kapott populációban minden éven belül a korcsoportok aránya változatlan maradt, de állandó a született gyermekek száma. Az így kapott számszerű eredményeket a táblázat második oszlopa tartalmazza.

A következő feladat az anyai korcsoportok ingadozásának kiküszöbölése volt. Ezért először megállapítottuk mindegyik korcsoportra az átlagos születésszámot. Jelöljük ezt \tilde{a}_i -mal, és akkor

$$\tilde{a}_i = \frac{1}{10} \sum_{j=1}^{10} \tilde{a}_{ij} \quad (4)$$

Ezek az adatok a táblázat harmadik oszlopában láthatóak. Segítségükkel kizárhatjuk a korcsoportok számbeli ingadozásának, tehát a kor-specifikus fertilitási index változásának hatását.

Ezért a \tilde{b}_{ij} -ket megszorozzuk $\frac{\tilde{a}_i}{\tilde{a}_{ij}}$ -mal. Ha a másodszor is korrigált DS esetek számát $\tilde{\tilde{b}}_{ij}$ -mal jelöljük,

$$\tilde{\tilde{b}}_{ij} = \tilde{b}_{ij} \frac{\tilde{a}_i}{\tilde{a}_{ij}}. \quad (5)$$

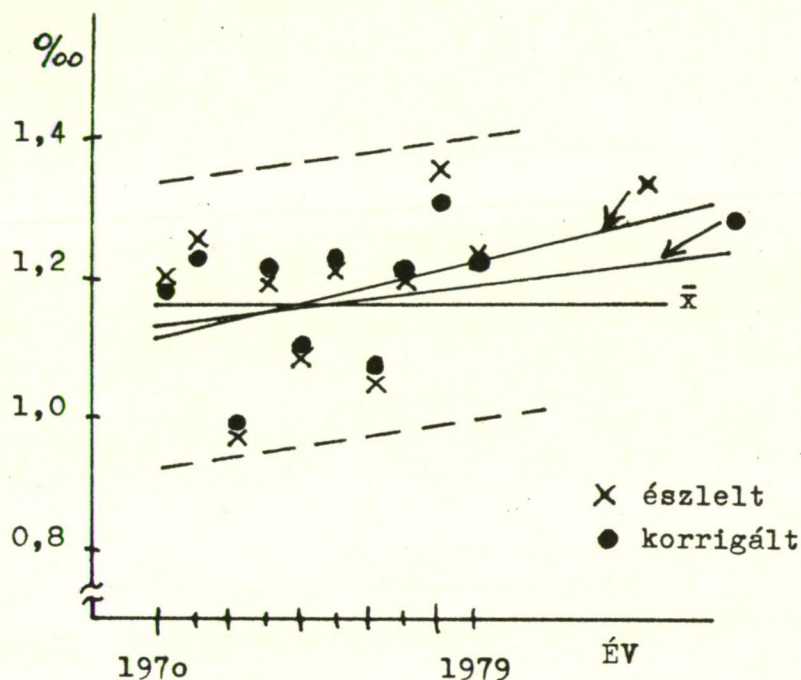
Ezeket az adatokat tartalmazza a táblázat negyedik oszlopa.

Igy, a két korrekció segítségével sikerült kiküszöbölnünk mind a születésszám, mind a korszpecifikus fertilitási index ingadozásait okozta "belső" populációs változásokat.

Ilyen standardizálás természetesen alkalmazható minden olyan esetben, amikor az anomália gyakorisága függhet a populáció struktu-

rájától, és amikor ezzel kapcsolatban a külső faktorok hatását el kell választani a populációban végbemenő folyamatok hatásától.

Hogy mennyire lényeges volt a standardizálás, jól látható a következő adatoknál. A DS gyakoriságának alakulását mutatja az 1. ábra.



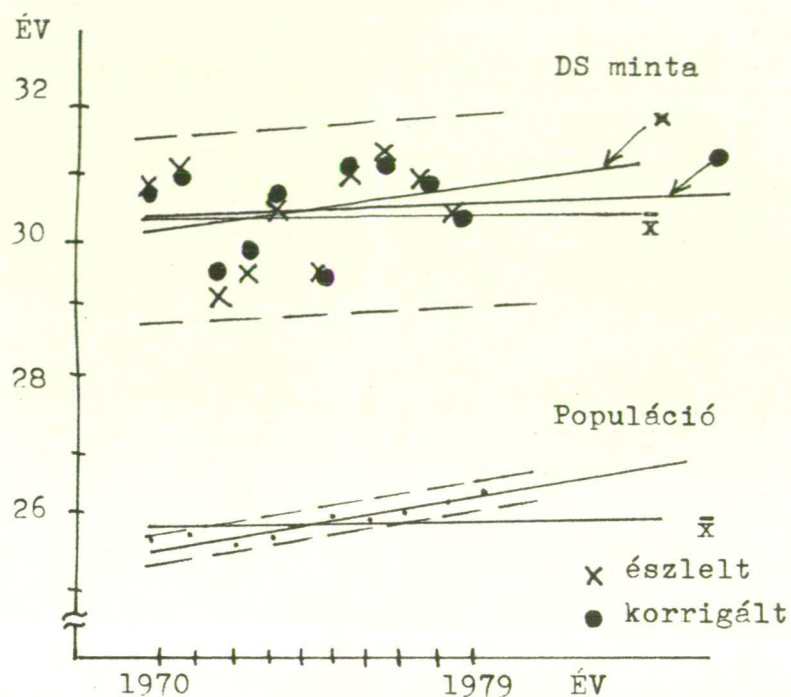
1. ábra. A Down kórral születettek gyakoriságának alakulása Budapesten /1970-79/

A tíz év átlagos gyakorisága: 1,17 Down kóros ezer élveszületett gyermekre számítva. Az emelkedő tendenciájú illesztett egyenestől az észlelt adatok kevésbé szórnak, mint az átlagtól, a konfidencia-intervallum is szűkebb. Az emelkedő tendencia mellett szól az is, hogy az 1980 és 1981-es évek előzetes adatai is közelebb esnek ehhez az egyeneshez, mint az átlaghoz. A 10 év alatt így a gyakoriság-emelkedés 0,12 ‰-es volt, ami 10,3 %-os változást jelent. Ha egy ilyen méretű változás valós, ez komoly következményekkel járhat.

Megvizsgálva ezután a standardizálás által kapott adatokat, az értékek szórása kisebb lett, csökkent a konfidencia-intervallum és az emelkedés meredeksége, a változás a tíz év alatt 0,08 ‰, ami 6,8 %-os változás. Ez fontos eredmény, mivel azt mondhatjuk, hogy ez a változás nem jelentős, annál is inkább, mivel - ahogy a számítások mutatják, nem szignifikáns, tehát nincs alapunk feltételezni azt, hogy jelenleg van a populációban valamilyen erős, veszélyes hatású faktor.

Az előbbihez hasonló kép jelentkezett az átlagos anyai életkor vizsgálatakor is. /ld. 2. ábra./. A populációban a tíz év alatt az átlagos anyai életkor 0,76 évet emelkedett, a változás szignifikáns. Az észlelt DS-es esetek vizsgálatánál az anyai átlagos életkor emelkedése 0,58 év volt. Ha azonban a standardizálás utáni értékeket vizsgáljuk, az emelkedés a DS mintában már csak 0,34 év marad a 10 év alatt. Tehát az előzőleg észlelt növekedésben a populáción belüli változásoknak van meghatározó szerepe. A korrigált adatok emelkedésé-

nek üteme majdnem kétszer lassabb lett.

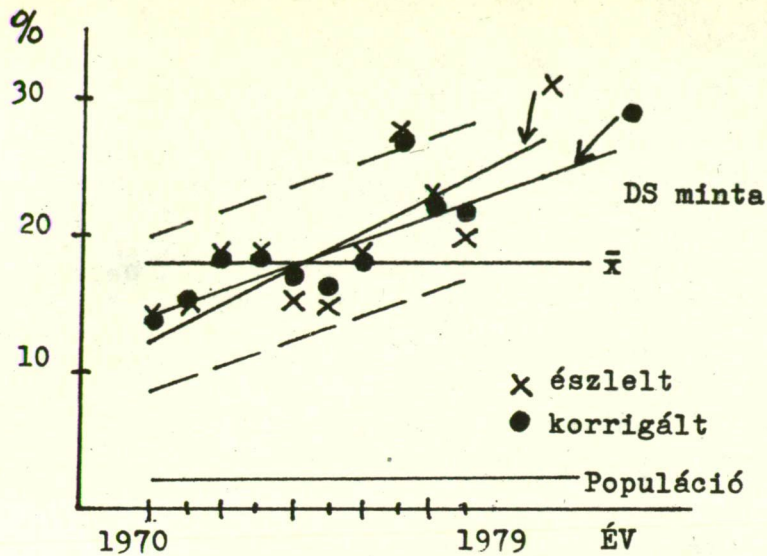


2. ábra. Az anyák átlagos életkorának alakulása a gyermek születésekor Budapesten /1970-79/

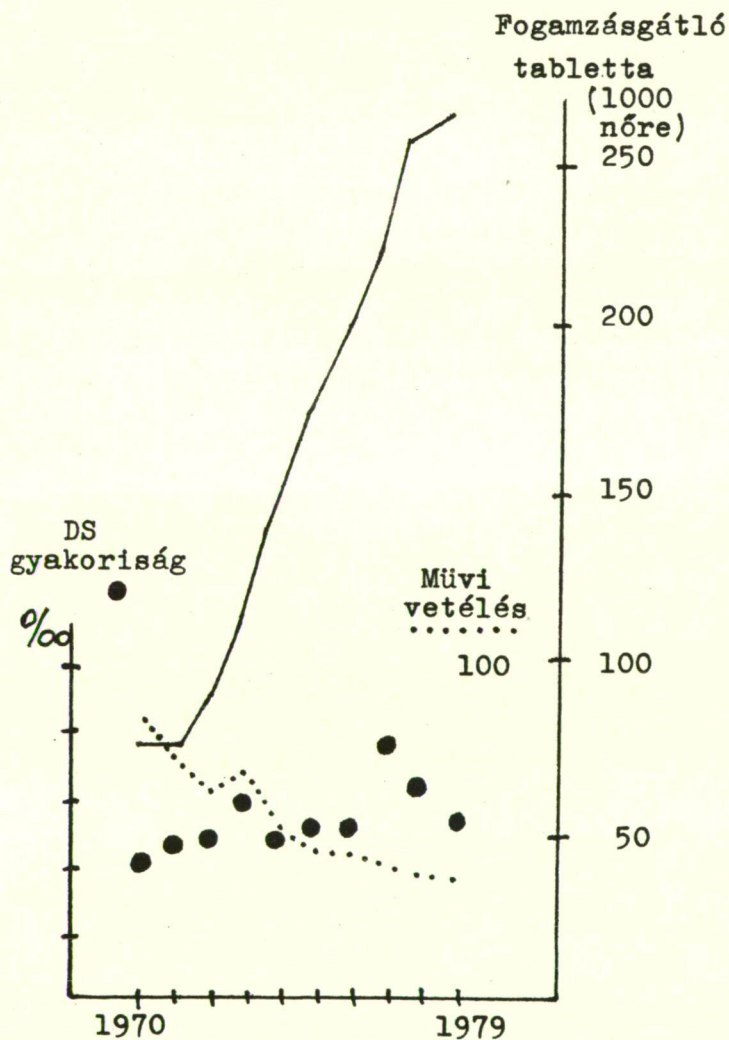
Megállapítottuk a különböző korcsoportú anyák részesedését is. A populáció és a DS minta átlagai a 30-34 éves korcsoporton kívül szignifikánsan eltértek egymástól. A fiatalabb korcsoportok részesedése alacsonyabb a DS-ben, az idősebbeké magasabb. A 10 év alatti trendeket vizsgálva a 35-39 éves anyai korcsoport részesedése változott szignifikánsan és emelkedő tendenciát /3. ábra/ észleltünk. A standardizálás utáni korrigált adatoknál ez az emelkedés lassabb lett. Mivel a 35-39 évesek korcsoportja nemcsak részesedésben nagy, hanem abszolút értékben is jelentős esetszámot produkál, ez okozhatja a DS gyakoriság észlelt, kissé növekvő tendenciáját.

Szeretnénk beszámolni még egy érdekes megfigyelésről. /4. ábra./ A legnagyobb változást mutató 35-39 éves korcsoportú anyáknál nem szignifikánsan, de nőtt a DS relatív gyakorisága és összefüggést mutat az azonos korú nők terhességmegszakításai számának csökkenésével. A korreláció mértéke $r=-0,55$ /nem szignifikáns/. Kevésbé látványos, de hasonló tendencia észlelhető a 40 év feletti anyáknál is.

$|r=0,75^{++}|$. Ugyanerre az időre esik a fogamzásgátló tabletták nagyfokú elterjedése. Az ábrán látható tablettafogyasztási görbe és a 35-39 éves anyák relatív DS gyakorisága között a korreláció értéke $r=0,75^{++}$. A fogamzásgátló tabletták ilyen hatása az irodalomban igen vitatott. Ugyanakkor észlelhető az 1973-74-es évek népességgazdasági intézkedéseinek hatása: csökkent a művi vetélések száma és nőtt az idősebb anyák részesedése.



3. ábra. Az idős anyák részesedése a budapesti populációban és DS mintában 1970-79 között /%-ban/



4. ábra. A DS relatív gyakorisága a 35-39 éves korcsoportokban, valamint a művi vetélés és a fogamzásgátló tablettafogyasztás alakulása 1970-79 között

E két tendencia okozta változások ismeretében, megbeszélve az orvosokkal, azt az ajánlatot tettük, hogy az eddigi gyakorlatban elfogadott 40 év feletti terhesek vizsgálata mellett végezzék el a 35-39 éves terhesek citogenetikai vizsgálatát is. Jelenleg a citogenetikai módszerek lehetőséget adnak arra, hogy még akkor észlelhessük a leendő gyermek Down szindrómáját, amikor a terhesség komoly következmények nélkül megszakítható /16-18. hét/, és így megelőzhető súlyosan beteg gyermek megszületése.

A jelenlegi vizsgálatot nem tekinthetjük befejezettnek, annál is inkább, hogy az aránylag alacsony esetszámok miatt nem minden következtetés alapozható meg kellő megbízhatósági szinten. Ezért továbbra is figyelemmel kell kísérni a változásokat a kiváltó okok megállapítása céljából.

Irodalom:

- [1] Colmann RD, Stoller A. /1969/ Shift of childbirth to younger mothers, and its effect on the incidence of Mongolism in Victoria, Australia. 1939-1964. J. Ment. Defic. Res. 13: 13-19.
- [2] Evans JA, Hunter AGW, Hamerton JL /1978/ Down syndrome and recent demographic trends in Manitoba, J. Med. Genet. 15: 43-47.
- [3] Mikkelsen M., Fisher G. et al. /1976/ Incidence study of Down's syndrome in Copenhagen 1960-71: with chromosome investigation. Am. Hum. Genet. 40: 177-182.
- [4] Sutherland GR, Clisby SR et al. /1969/ Down's Syndrome in South Australia. Med. J. Australia. 2: 58-61.